

Verhaltenstoxikologische Untersuchungen
an Cadmium-exponierten Ratten

Aus dem Medizinischen Institut für
Lufthygiene und Silikoseforschung
an der Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. med. H.-W. Schlipköter

VERHALTENSTOXIKOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN
AN CADMIUM-EXPONIERTE RATTEN

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Medizin der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

FERDINAND WURMS

1979

Aus dem Medizinischen Institut für
Laryngologie und Rhinologie
an der Universität Amsterdam
Direktor: Prof. Dr. med. H. A. Schüller

VERHAALTELIJKEDE VERBODEN
AN GELIJKES-VERBODEN BILLEN

Uitsluitend
tot de bestemming van de
aan de Universiteit van
Amsterdam



vervaardigd van
FRIEDRICH WOLFF

1879

Meinem lieben Eltern in Dankbarkeit gewidmet

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan

gez.: Prof. Dr. H.-L. Krüskemper

I. Referent

gez.: Prof. Dr. med.

H.-W. Schlipköter

II. Referent

gez.: Prof. Dr. med.

F.K. Ohnsorge

INHALTSVERZEICHNIS

A. EINLEITUNG

B. LITERATUR

C. THEORETISCHES

D. EXPERIMENTELLE ARBEIT

1. Versuchsaufbau und Versuchsmethoden

2. Versuchsergebnisse

3. Diskussion der Ergebnisse

4. Zusammenfassung

Meinen lieben Eltern in Dankbarkeit gewidmet

E. VERGLEICH

1) Außerer Vergleich

2) Cadmus-Vergleich

Organen

3) Würfigkeit

4) Gewichte der Tiere

5) Lernraten

a) visuelles Lernen

b) räumliches Lernen

6) open-field-Test

F. Diskussion

G. Zusammenfassung

H. Literaturverzeichnis

I. Danksagung

INHALTSVERZEICHNIS	Seite
<u>A Einleitung</u>	2
<u>B Literatur-Übersicht</u>	4
<u>C Fragestellung</u>	7
<u>D Material und Methode</u>	
1) Exposition und Versuchsgruppen	8
2) Cadmium-Bestimmung	9
3) Verhaltensuntersuchungen	10
4) Statistische Prüfverfahren	14
<u>E Ergebnisse</u>	
1) Äußeres Erscheinungsbild	15
2) Cadmium-Konzentrationen in kritischen Organen	15
3) Wurfgröße und Wurfgewicht	17
4) Gewichte der Tiere zu Versuchsbeginn	18
5) Lerndaten	
a) visuelles Unterscheidungslernen	19
b) räumliches Unterscheidungslernen	22
6) open-field-Daten	24
<u>F Diskussion</u>	28
<u>G Zusammenfassung</u>	35
<u>H Literaturverzeichnis</u>	37
<u>I Tabellenanhang</u>	41

A EINLEITUNG

Cadmium ist, ebenso wie Blei, ein in der normalen Lebensumwelt vorkommendes Schwermetall, das zu den stärksten Umweltgiften gezählt wird (CHRISTENSEN et al. 1957). Die zunehmende Industrialisierung, vor allem in der zweiten Hälfte unseres Jahrhunderts, hat Cadmium zu einem Problem werden lassen, da es mit Zink und Blei vergesellschaftet vorkommt und daher bei allen zink- und bleiverarbeitenden Prozessen emittiert wird, darüber hinaus bei der Pigmentherstellung, Akkumulatoren Herstellung und bei kohle- und ölgefeuerten Heizungsanlagen (AUERMANN et al. 1979).

Für beruflich exponierte Personen ist das Cadmium in der Luft die Hauptbelastungsquelle, während für nicht exponierte die Aufnahme per os von größerer Bedeutung ist, da Cadmium sowohl in der Nahrung als auch im Trinkwasser vorkommt. Auch Pfeifen- und Zigarettentabake enthalten erhebliche Mengen an Cadmium. Die tägliche Aufnahme des Menschen liegt durchschnittlich bei 25 - 75 μg (Umweltbundesamt 1974, S.62), als maximal tolerierbare Aufnahme wird von der WHO 400 - 500 μg / Woche angegeben. Schwierigkeiten bei der Festlegung von Grenzwerten ergeben sich dadurch, daß sowohl die gastrointestinale als auch die inhalative Resorptionsrate noch nicht genau bekannt sind. Die gastrointestinale Resorptionsrate liegt bei Menschen vermutlich zwischen 4 und 7 %, durch Eisen-, Calcium- oder Proteinmangel kann sie jedoch auch 10 % übersteigen (FRIBERG et al. 1974, KELLO et al. 1979). Bei Tieren werden Raten von unter 1 - ca. 3 % diskutiert (FRIBERG et al. 1974, DECKER et al. 1957, 1958, MOORE et al. 1973, MILLER, KRAUSE-FABRICIUS 1978).

Für die inhalative Resorptionsrate sind zwei Faktoren entscheidend: zum einen die chemische Zusammensetzung

und Größe der Partikel, zum anderen die retinierte Cadmium-Konzentration in der Lunge. Ca. 13 - 19 % der inhalierten Cadmium-Menge werden durch die Lunge absorbiert, das entspricht ca. 32 - 64 % des in der Lunge deponierten Cadmiums, ausgehend von einer Depositionsrate von 25 - 50 % (FRIBERG et al. 1974). Nach der Resorption durch Lunge oder Gastrointestinaltrakt gelangt Cadmium über den Blutkreislauf zunächst in die Leber und von dort in andere Organe, hauptsächlich die Niere, die sowohl als Hauptspeicherorgan als auch als Hauptschädigungsort gilt. Die Ausscheidung von Cadmium erfolgt über den Urin, wobei die Exkretion mit zunehmender Schädigung sprunghaft ansteigt. Weitere Ausscheidungswege sind via Gallenfluß der Kot, daneben Schweiß, Haare und Fingernägel. Die biologische Halbwertszeit liegt, wegen der geringen Exkretionsrate, zwischen 13 und 47 Jahren (FRIBERG et al. 1974).

B LITERATUR-ÜBERSICHT

Die Wirkung von Cadmium auf die Nieren wird u.a. in einer Störung der Reabsorption von Proteinen gesehen und äußert sich in Proteinurie, daneben in Glukosurie, Aminoacidurie, Enzymurie, erhöhte Ca- und P-Ausscheidung usw.. Als bestes Maß für den "body-burden" wird die Konzentration von Cadmium in der Nierenrinde angesehen mit einem Grenzwert von 220 $\mu\text{g} / \text{g}$ Nierenrindenfrischgewicht (PISCATOR 1979), während als bisher empfindlichster Indikator für eine Cadmium-Intoxikation die Ausscheidung von β_2 -Mikroglobulin im Urin gilt. In der Leber, wie auch in anderen Organen reagiert Cadmium mit funktionellen SH-Gruppen von Enzymen und inaktiviert sie dadurch (FRIBERG et al. 1974). Daneben tritt Cadmium in Konkurrenz zu anderen essentiellen zweiwertigen Metallen wie beispielsweise Zink. Knochenveränderungen wie sie in Japan bei Frauen nach Cadmium-Intoxikation beobachtet wurden (Itai-Itai-Krankheit) treten erst nach sehr langer Expositionszeit mit hohen Dosen auf.

Es kann inzwischen als erwiesen gelten, daß Cadmium auch im Gehirn, wenn auch nur in geringen Konzentrationen, gespeichert wird (HEDLUND et al. 1979, BERLIN et al. 1963, KOTSONIS et al. 1977). Nach LUCIS et al. (1972) soll das fetale Gehirn eine höhere Speicherkapazität als das Erwachsenengehirn haben. Es ist nun die Frage, ob Cadmium, wenn auch nur in Spuren im Gehirn nachgewiesen, neurotoxische Wirkung hat. FRIBERG et al. (1974) zitieren Ergebnisse von 160 Arbeitern einer Akkumulatoren-Fabrik. Als subjektive Symptome gaben diese Arbeiter Kopfschmerzen, Schlafstörungen und Schwindel an. Spezielle Untersuchungen ergaben Zunahme des Kniereflexes, Tremor, Schwitzen und Dermographismus sowie Veränderun-

gen der sensorischen, dermalen, optischen und motorischen Chronaxie. In einer neueren Arbeit an subakut Cadmium-exponierten Schmuckarbeitern werden u.a. Schwindel, Reizbarkeit, Kopfschmerzen, Müdigkeitsgefühl und Anosmie als mit dem Blut-Cadmium-Gehalt korrelierend beschrieben, ohne daß Nierenfunktionsstörungen zu objektivieren waren (BAKER et al. 1979).

Nach sehr hohen, einmaligen Dosen (subcutan 2,5 - 28 mg Cadmium / kg Körpergewicht) fand man bei adulten Tieren schwere Hämorrhagien der Ganglien (GABBIANI et al. 1966), die jedoch nach mehrmaliger Applikation nicht mehr auftraten. Bei neugeborenen Ratten und Kaninchen wurden demgegenüber durch Cadmium hämorrhagische Schäden des Groß- und Kleinhirns festgestellt (GABBIANI et al. 1967).

Über Veränderungen der motorischen Aktivität liegt ein Bericht von KOTSONIS et al. (1977) vor. Hier wurden Ratten einmalig mit einer oralen Cadmium-Dosis von 25 - 150 mg / kg Körpergewicht exponiert. Die motorische Aktivität schien bei den höher dosierten Tieren in den ersten zwei bis drei Tagen gegenüber den der Kontrollen verringert. Danach war kein Unterschied mehr festzustellen. Die Autoren führen diese anfänglichen Unterschiede jedoch weniger auf Cadmium als auf den veränderten Ernährungsstatus zurück.

An Fischen (Barsch, "blue gill") wurden nach 3-wöchiger Exposition mit 0,85 mg Cadmium / l Wasser bzw. 12-wöchiger Exposition mit 0,008 mg Cadmium / l motorische Störungen in Form unkoordinierter Schwimmbewegungen, Konvulsionen, Spasmen sowie Gleichgewichtsstörungen festgestellt, die auf Schädigung motorischer Nerven schließen lassen (CEARLEY and COLEMAN 1974).

Biochemische Veränderungen in verschiedenen Neurotransmittersystemen wurden von HRDINA et al. (1976) und SINGHAL and MERALI (1979) beobachtet. Nach intraperitonealer Dosis von 0,25 mg Cadmium / kg und 1 mg Cadmium/kg Körpergewicht für 45 Tage stellten HRDINA et al. (1976) eine dosisabhängige Abnahme des Azetylcholin-Spiegels fest, der sich 28 Tage nach Beendigung der Applikation wieder normalisierte. Gleichzeitig war der Serotonin-Spiegel (5-Hydroxytryptamin) im Gehirnstamm erniedrigt, der bei der höheren Dosierung den Ausgangswert 28 Tage nach Applikationsende nicht wieder erreichte. Die Konzentration von Norepinephrin blieb unverändert. Nach täglicher Cadmium-Gabe von 1 µg / g Körpergewicht im Trinkwasser durch Intubierung an neugeborenen Ratten wurden von SINGHAL and MERALI (1979) Hypothalamus, Pons, Medulla, Mittelhirn und Striatum auf Veränderung von Norepinephrin, Dopamin, 5-Hydroxytryptamin und 5-Hydroxy-Indol-Essigsäure untersucht. In einigen Gehirnregionen waren der Dopamin- und Norepinephrin-Spiegel um ca. 30 % erhöht. Im Gegensatz zu den Untersuchungen von HRDINA et al. (1976) war die 5-Hydroxytryptamin-Konzentration nicht deutlich verändert, jedoch scheint der Umsatz zu steigen; der Spiegel des Hauptmetaboliten 5-Hydroxy-Indol-Essigsäure war in drei der vier untersuchten Regionen deutlich angestiegen. Gleichzeitig zu diesen biochemischen Veränderungen wurde bei den behandelten Ratten eine um 36% erhöhte lokomotorische Aktivität festgestellt, wie sie auch nach relativ hohen Blei-Dosen in Verbindung mit einer Erhöhung des Norepinephrin-Spiegels beobachtet wurden (GOLTER und MICHAELSON 1975).

C FRAGESTELLUNG

Die Neurotoxizität vieler Schwermetalle, insbesondere von Blei und Quecksilber, ist gut dokumentiert. Im Falle des Bleis ist die Schadwirkung auf das sich entwickelnde Gehirn mit dem Bild einer minimalen zerebralen Dysfunktion (minimal brain dysfunction) in Zusammenhang gebracht worden (SILBERGELD und GOLDBERG 1974; SOBOTTKA und COOK 1974). Als Leitsymptome beim Tier gelten Lernleistungsstörungen und Hyperaktivität (WINNEKE 1977).

Für Cadmium sind neurotoxische Wirkungen bislang weniger eindeutig nachgewiesen. Erste Hinweise ergeben sich jedoch aus den im vorangegangenen Kapitel aufgeführten Untersuchungen. Insbesondere sprechen folgende Aspekte für eine neurotoxische Wirkung des Cadmium.

- 1) Wegen der zumindest partiellen Durchlässigkeit der Bluthirnschranke für Cadmium, speziell in fetalen und neonatalen Entwicklungsstadien,
- 2) wegen der neuropathologischen Schäden an sensorischen Ganglien adulter sowie an der Kleinhirnrinde neonataler Tiere
- 3) wegen der Cadmium-induzierten Störungen des Neurotransmitter-Metabolismus,
- 4) wegen der neuromuskulären Störungen Cadmium-exponierter Fische,
- 5) sowie wegen subjektiv getönter Symptome zentraler Genese bei Cadmium-exponierten Arbeitern liegt die Annahme einer neurotoxischen Wirkung von Cadmium nahe.

Mit der vorliegenden Arbeit soll die Frage nach der Neurotoxizität von Cadmium in Analogie zur Wirkung von Blei oder Quecksilber durch einen verhaltenstoxikologischen Ansatz beantwortet werden. Hierzu wurden folgende Hypothesen formuliert.

- 1) Cadmium induziert wie Blei eine minimale zerebrale Dysfunktion.
- 2) Diese zentralnervöse Schadwirkung ist auch bei nur maternal exponierten, erwachsenen Tieren der F_1 - Generation noch nachweisbar.

D MATERIAL und METHODE

Exposition und Versuchsgruppen

Weibliche Wistarratten (Stamm Ivanovas, 190 - 210 g) wurden vom 1. Tag der Trächtigkeit an (Abstrichdiagnose) bis 4 Wochen post partum mit $30 \mu\text{g Cd}$ als Cd Cl_2 /200 g Körpergewicht in 0,5 ml isotoner Kochsalzlösung subcutan injiziert. Die Cadmium-Konzentration wurde auf das Ausgangsgewicht der Tiere bei Versuchsbeginn bezogen und während der Trächtigkeit und Laktation beibehalten. Kontrollratten wurden analog mit 0,5 ml isotoner Kochsalzlösung behandelt. Die Injektionsstelle wurde täglich variiert, um möglichen Verletzungen vorzubeugen.

Nach dem Absetzen im Alter von 28 Tagen wurden die Jungtiere nach Zufall den beiden Behandlungsgruppen zugeordnet. Um zyklusbedingte Störungen des Verhaltens auszuschließen, wurden lediglich männliche Nachkommen ausgewählt. Die Tiere der Gruppe Cd-A erhielten bis zum Testbeginn keine weiteren Cadmium-Gaben. Die Tiere der Gruppe Cd-B bekamen weiterhin tägliche subcutane Injektionen mit $30 \mu\text{g Cadmium}$ (als Cd Cl_2) in 0,5 ml 0,9 % Kochsalzlösung / 200 g Körpergewicht. Die Kontrolltiere wurden entsprechend mit 0,5 ml isotoner Kochsalzlösung behandelt.

Die Injektionen wurden bis eine Woche vor Beginn der Tests durchgeführt; die Tiere waren zu diesem Zeitpunkt 3 Monate alt. Die Haltung der Tiere in 5-er Gruppen erfolgte standardisiert in klimatisierten Räumen mit einem Hell-Dunkel-Rhythmus von jeweils 12 Stunden. Durch Kennzeichnung der Tiere war eine Zuordnung zu den Muttertieren weiterhin möglich. Sie wurden mit dem Standardlaborfutter der Firma Altromin ad lib. gefüttert. Die Versuchsgruppen wurden endgültig eine Woche vor Beginn der Verhaltensprüfungen zusammengestellt. Den Behandlungsgruppen Cd-A und Cd-B und der Kontrolle wurden je zehn

alters- und gewichtsentsprechende Tiere entnommen. Von den ursprünglich zehn Tieren der Gruppe Cd-B erkrankten zwei während der Lernversuche. Eines verstarb an Pneumonie, das zweite mußte wegen einer verletzten Vorderpfote aus dem Versuch genommen werden. Die Kontrollen stammten aus 6 verschiedenen Würfen, die Tiere der Gruppe Cd-A aus 9 und die der Gruppe Cd-B aus 7 Würfen.

Cadmium-Bestimmung

Den Behandlungsgruppen und der Kontrollgruppe, und zwar sowohl den Muttertieren als auch deren Nachkommen, wurden nach Zufall zu verschiedenen Versuchszeitpunkten Tiere zur Bestimmung der Cadmium-Konzentration in verschiedenen kritischen Organen (Leber, Niere, Gehirn) entnommen. Die entnommenen Organproben wurden bis zur Aufarbeitung bei minus 20 Grad C gelagert. Der Arbeitsgang zur Cadmium-Bestimmung stellt sich wie folgt dar:

Die Organproben wurden gefriergetrocknet und das organische Material mit einem Tieftemperatur-Plasma-Verascher oxydativ zerstört. Zur Analyse wurde die verbleibende mineralische Matrix mit konzentrierter Schwefelsäure und Wasserstoffperoxid versetzt, im Trockenschrank eine Stunde lang auf 150 Grad C erhitzt und nach dem Erkalten in Wasser gelöst. Zur quantitativen Bestimmung wurde das Cadmium mit Ammonium-Pyrrolidin-Dithio-Carbamat (APDC) und Methyl-Isobutyl-Keton (MIBK) aus der restlichen Lösung extrahiert. So wurden 0,5 ml der Probenlösung mit wässriger Ascorbinsäure-Lösung sowie ammoniakalischer KCN-Lösung versetzt. Nach einer Stunde wurde APDC-Lösung zugegeben und mit 0,4 ml MIBK extrahiert. Der Cadmium-Gehalt der organischen Phase wurde mit Hilfe der flammenlosen Atomabsorptionsspektrophotometrie (AAS) bestimmt. Alle Chemikalien waren Suprapur-Substanzen der Firma Merck.

Verhaltensuntersuchungen

Die verhaltenstoxikologischen Experimente wurden nach den bereits detailliert beschriebenen Verfahren (WINNEKE et al. 1977) grundsätzlich unter Blindbedingungen durchgeführt. Geprüft wurden die motorische Aktivität und Emotionalität im open field-Test (BROADHURST 1960) sowie Lernleistungen in einer visuellen und in einer räumlichen Diskriminationsaufgabe. Der open field-Test wurde an sieben aufeinanderfolgenden Tagen durchgeführt. Hierbei wurden die Tiere einzeln in ein abgeschlossenes Achteck (Durchmesser 800 mm) mit einer in 19 Segmente unterteilten Grundfläche gesetzt (Abb. 1), und ihr Verhalten über zwei Minuten mit einer Video-Anlage registriert.

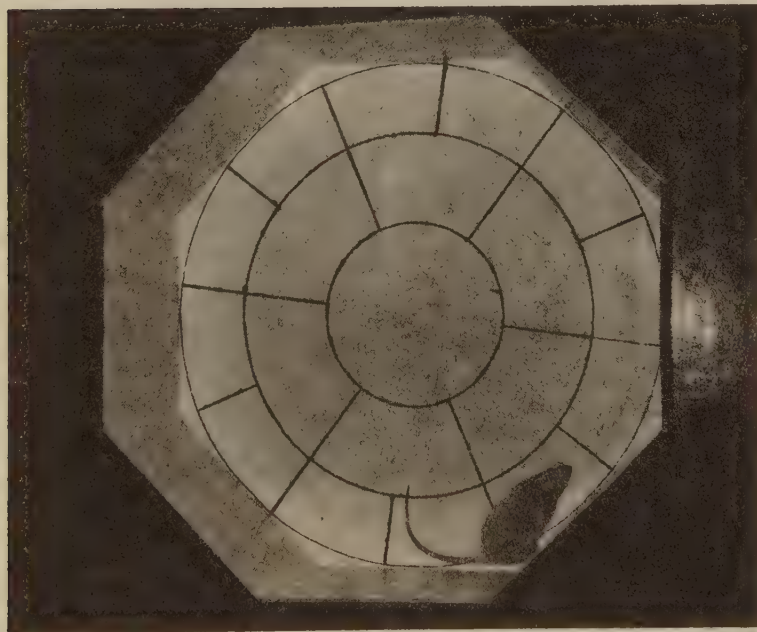


Abb. 1 : open field-Box von oben gesehen

Die Bandprotokolle wurden später hinsichtlich der Kategorien lokomotorische Aktivität (Ambulation), Aufrichten, Putzen und Emotionalität (d.h. Defäkation) blind ausgewertet. Lernleistungen im visuellen Unterscheidungslernen wurden mit einem modifizierten Lashley-Sprungstand überprüft (Abb. 2).

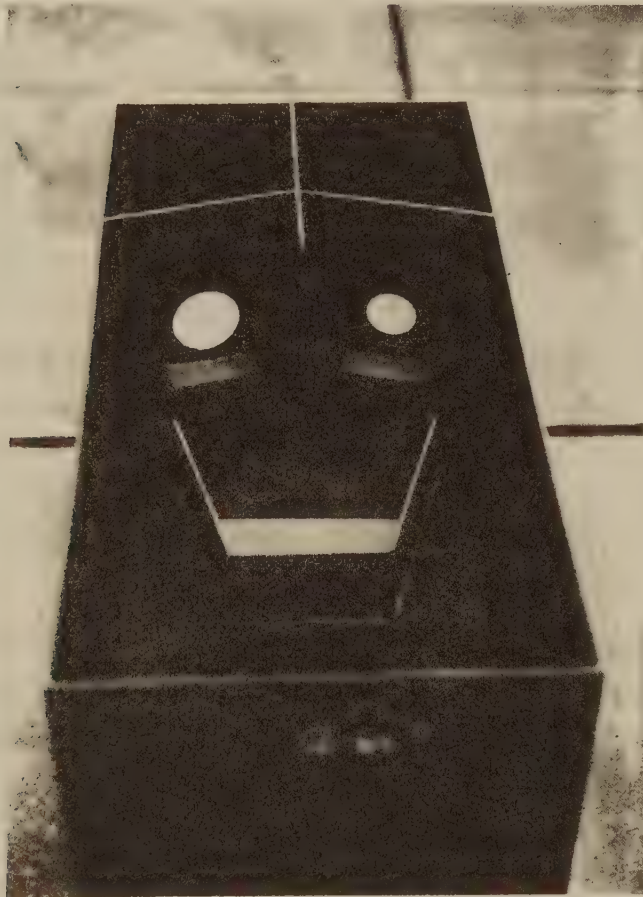


Abb. 2 : Lashley-Sprungstand von oben gesehen

Auf der Grundlage früherer Befunde über bleibedingte Beeinträchtigungen im visuellen Diskriminationslernen (WINNEKE et al. 1977) wurde als schwieriges Problem die Größenunterscheidung für große (Durchmesser 7,5 cm) und kleine Scheiben (Durchmesser 5,5 cm) gewählt. Innerhalb von 7 Tagen wurden die Tiere schrittweise an den Sprungstand und an die Aufgabe gewöhnt. Zur Kontrolle der individuellen Gewichtsentwicklung wurden die Tiere täglich gewogen. Nach dieser Eingewöhnungsphase, während der die Tiere schrittweise auf 80 % ihrer spontanen Futteraufnahme eingestellt wurden, begann der eigentliche Lernversuch mit 12 Durchgängen pro Tier und Tag. Hierbei wurden die Tiere zunächst auf die Startplattform gesetzt; ihnen gegenüber, durch einen 10 cm breiten Spalt getrennt, befand sich dann links und rechts je eine mit dem zu unterscheidenden Muster bedeckte Tür (siehe Abb. 2). Die räumliche Anordnung dieser Muster wurde zur Vermeidung von Positionswirkungen nach einem vorher festgelegten Zufallssystem variiert. Eine richtige Entscheidung (kleinere Scheibe) führte durch Aufdrücken der Türe zum Futter, während das Tier bei einer Fehlentscheidung (größere Scheibe) eine verschlossene Tür vorfand; in diesem Falle wurde es auf die Ausgangsplattform zurückgesetzt und noch höchstens zweimal erneut mit dem Unterscheidungsproblem konfrontiert. Fehlentscheidungen wurden als Einfach- (F), Doppel- (FF) und Dreifachfehler (FFF) protokolliert. Bei höchstens zwei Fehlern in 12 Durchgängen / Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen galt das Kriterium erfolgreichen Lernens als erreicht; das Tier wurde dann aus dem Versuch genommen und erhielt Futter ad libitum. Nach 27 Trainingstagen wurde der Versuch für alle Tiere unabhängig von ihrem Lernerfolg beendet. Etwa eine Woche nach Abschluß dieser Versuchsphase wurde ein Schwimmlabyrinth-Test zur Erfassung des Positionslernens (Rechts-Linksunterscheidung) durchgeführt (Abb. 3).



Abb. 3: Schwimmlabyrinth von oben gesehen.
Die Fluchtrampe befindet sich hier links.

Hierbei wurden die Tiere in ein wassergefülltes T-Labyrinth gesetzt und lernten über eine Kehrtwendung nach rechts über eine Rampe aus dem Wasser zu entkommen (einfaches Positionslernen). Eine Woche später wurde bei diesen Tieren durch Testwiederholung die Behaltensleistung für diese einfache räumliche Unterscheidungsaufgabe geprüft, und im Anschluß daran wurde durch Umsetzen der Rampe nach links die Geschwindigkeit des Umlernens gemessen. Bei diesem Versuch wurden 6 Durchgänge pro Tier und Tag durchgeführt. Als Parameter der Lernleistung wurden die Schwimmzeit bis zum Verlassen des Wassers sowie der Prozentsatz erfolgreicher Lerndurchgänge pro Gruppe registriert.

Statistische Prüfverfahren

Mittelwertsvergleiche zur Prüfung der Behandlungswirkung zwischen den drei Versuchsgruppen wurden entweder mittels einfacher Varianzanalyse (t-Test), bzw., im Falle möglicher Wechselwirkungen mit einem Zeitfaktor (Lern- und open-field-Daten), mittels mehrfacher Varianzanalyse mit Meßwiederholung auf den Zeitfaktor (WINER 1962) durchgeführt. Die statistische Prüfung qualitativer Daten erfolgte mit dem nonparametrischen Chi-Quadrattest. In allen Fällen wurde als Signifikanzniveau $p < 0,05$ festgelegt.

E ERGEBNISSE

1) Äußeres Erscheinungsbild

Die Tiere wirkten äußerlich unauffällig, das Fell war glatt, Zeichen einer Cadmium-Vergiftung (z.B. Zittern der vorderen Extremitäten) lagen nicht vor. Die Tiere der Gruppe Cd-B wirkten im Vergleich zu den Kontrolltieren und denen der Gruppe Cd-A kleinwüchsig.

2) Cadmium-Konzentrationen in kritischen Organen

Die Cadmium-Konzentrationen in Leber und Niere der 50 Tage lang Cadmium-exponierten Muttertiere betrugen $35,3 \pm 2,75$ bzw. $34,0 \pm 1,9$ $\mu\text{g/g}$ Frischgewicht, die der Kontrollen $0,03 \pm 0,003$ bzw. $0,16 \pm 0,03$ $\mu\text{g/g}$. Tabelle 1 zeigt die zu verschiedenen Versuchszeitpunkten in Gehirn, Niere und Leber gemessenen Cadmium-Konzentrationen ihrer männlichen Nachkommen.

Gruppe		Alter (Tage)			
		0	28	100	160
Gehirn	Kontrolle	-	7 ± 3 ng/g	-	-
	Cd-A	16 ± 4	2 ± 0 $\angle$	-	2 ± 1
	Cd-B			86 ± 7	63 ± 12
Leber	Kontrolle	-	18 ± 3	-	-
	Cd-A	88 ± 21	35 ± 3 $\angle$	14 ± 1	6 ± 1
	Cd-B			91220 ± 5140	63640 ± 7160
Niere	Kontrolle	-	21 ± 5	-	-
	Cd-A	128 ± 57	108 ± 14 $\angle$	48 ± 12	23 ± 2
	Cd-B			44440 ± 2810	48640 ± 1030

Tab. 1: Cadmium-Konzentrationen ($\bar{x} \pm \text{S.E.M.}$)
in Gehirn, Leber und Nieren von Tieren der
3 Versuchsgruppen in ng/g Frischgewicht.
Die angegebenen Werte basieren auf jeweils
4 - 6 Tieren.

Zur besseren Veranschaulichung des zeitlichen Verlaufs sind die in Tabelle 1 aufgeführten Werte in Abb. 4 nochmals graphisch dargestellt.

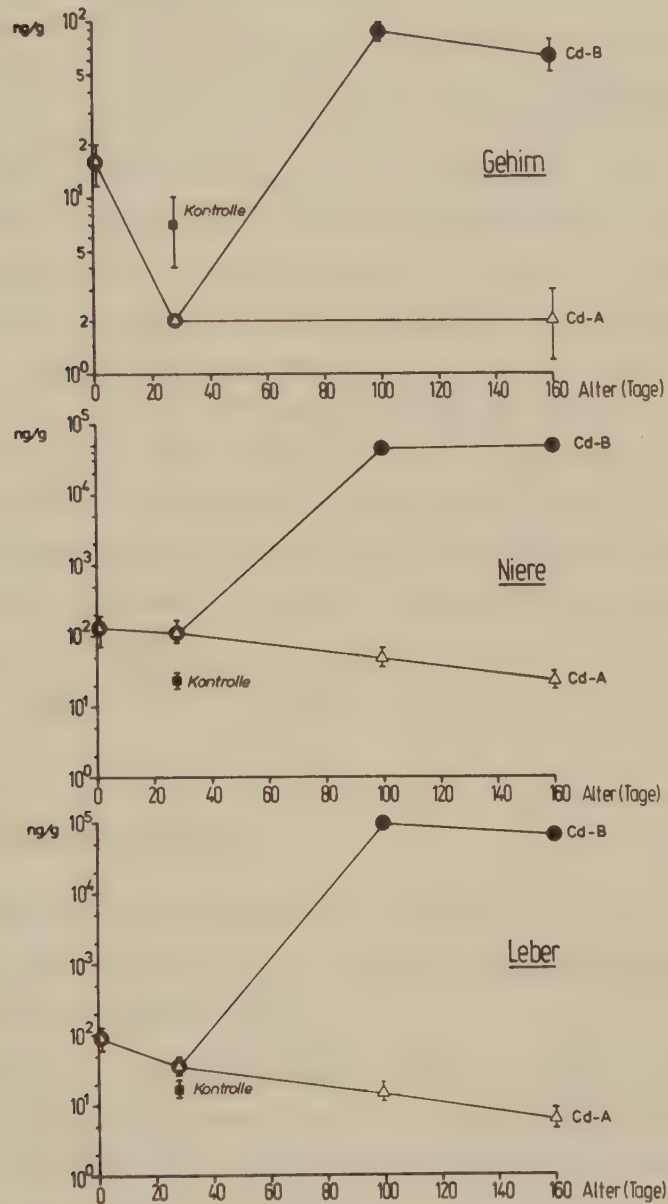


Abb. 4: Zeitlicher Verlauf der Cadmium-Konzentrationen in verschiedenen Organen ($\bar{x} \pm \text{S.E.M.}$) siehe Tab. 1

Erwartungsgemäß weisen Leber und Niere die höchsten Cadmium-Konzentrationen auf. Jedoch sind auch im Gehirn fortlaufend Cadmium-exponierter Tiere (Cd-B) im Vergleich zur Kontrolle deutlich erhöhte Cadmium-Werte festzustellen; dies gilt offensichtlich nicht für die nur maternal Cadmium-exponierten Tiere (Cd-A). Nimmt man die an den 28 Tage alten Kontrolltieren in einzelnen Organen gemessenen Cadmium-Konzentrationen als Bezugswerte für die Organ-Konzentration der direkt nach der Geburt getöteten Tiere, so wird außerdem eine Placenta-Gängigkeit des Cadmiums erkennbar. Die Cadmium-Werte im Gehirn sind demnach mindestens um den Faktor 2, die in Leber und Niere um den Faktor 5 im Vergleich zur Kontrolle erhöht. Auffallend, aber für uns nicht zu deuten, ist die Tatsache, daß die Gehirn-Cadmium-Konzentration der 28 Tage alten Tiere unter der gleichaltrigen Kontrolle liegt (vergl. Abb. 4). Weiterhin fällt der steile Abfall des Gehirn-Cadmium-Spiegels von der Geburt bis zum Alter von 4 Wochen auf, während der der Tiere der Gruppe Cd-B nach Beendigung der Verhaltenstests, d.h. ca. 4 Wochen nach Expositionsende, nicht im gleichen Maße sinkt.

3) Wurfgröße und Wurfgewicht

Hinweise auf eine vorgeburtliche Schädigung der Frucht lassen sich aus den uns zur Verfügung stehenden Daten nicht ableiten (Tabelle 2).

Die in Tabelle 2 aufgeführten Werte zeigen, daß sich die Tiere der Kontrollgruppe von den behandelten Tieren weder hinsichtlich der Wurfgröße noch hinsichtlich des Wurfgewichtes unterscheiden.

	Kontrolle	Cadmium-exponierte Tiere	Signifikanz
Wurfgewichte ($\bar{x} \pm \text{S.E.M.}$)	5,4 g $\pm$ 1,0	5,5 $\pm$ 0,9	n.s.
Wurfgrößen ($\bar{x} \pm \text{S.E.M.}$)	11,3 $\pm$ 0,9	10,4 $\pm$ 0,8	n.s.
	n.s. $\hat{=}$ nicht signifikant ($p > 0,05$)		

Tab. 2: Wurfgewichte und Wurfgröße von Kontrollen und Cadmium-exponierten Muttertieren.

4) Gewichte der Tiere zu Versuchsbeginn

Kontrolle	Cd-A	Cd-B
251 g $\pm$ 8,6 g	291,5 g $\pm$ 6,5 g	220,0 g $\pm$ 6,7 g

Tab. 3: Körpergewichte in Gramm ($\bar{x} \pm \text{S.E.M.}$)
der 3 Versuchsgruppen zu Beginn
des Versuchs

Aus der Tabelle 3 geht hervor, daß die Tiere der Gruppe Cd-A schwerer, die der Gruppe Cd-B leichter als die Kontrollen waren. Beide Unterschiede waren signifikant. Zur Aufrechterhaltung der Blind-Bedingung wurden den beiden Cd-Gruppen jeweils gewichtsentsprechende Kontrolltiere zugeordnet. Gewichtsunterschiede zwischen behandelten Tieren der Gruppen Cd-A und Cd-B zu ihren jeweiligen Kontrollen waren statistisch nicht nachweisbar ($p > 0,05$).

LERNDATEN

a) Visuelles Unterscheidungslernen

Innerhalb der zur Verfügung stehenden Trainingsdauer von 27 Tagen erreichten 9 von 10 Kontrolltieren, 8 von 10 Tieren der Gruppe Cd-A und nur 3 von 8 Tieren der Gruppe Cd-B das Lernkriterium. Aufgrund dieser Betrachtungsweise waren nur die Cd-B-Tiere im Vergleich zu den Kontrolltieren signifikant (χ^2 -Test) beeinträchtigt ($p < 0,01$).

Als Parameter der Lernleistung war die Zahl der in 12 Durchgängen gemachten Fehler, differenziert nach Einfach- und Mehrfachfehlern, protokolliert worden. Die Lernkurven für die drei Versuchsgruppen sind in den Abbildungen 5 und 6 dargestellt. Die dazugehörigen Originaldaten sind im Anhang aufgeführt (Tabellen I und II).

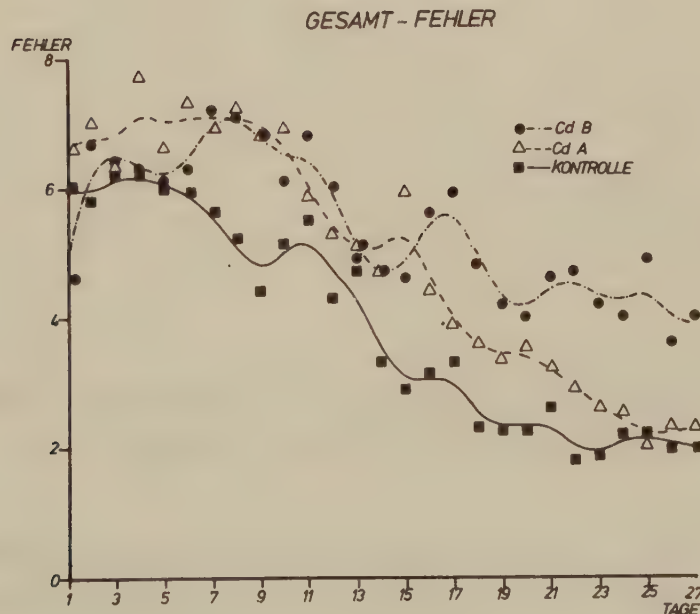


Abb.5: Lernkurven der drei Versuchsgruppen anhand der Gesamtfehler

Abb. 5 zeigt den Lernverlauf der drei Gruppen anhand der Gesamtfehlerzahl. Erwartungsgemäß zeigen die Gruppen zu Beginn der Lernversuche (Tage 1 - 7) mit sechs Fehlern eine der Zufallswahrscheinlichkeit von 50% entsprechende Leistung. Später fächern sich die Lernleistungen nach der Gruppenzugehörigkeit in dem Sinne auf, daß die Kontrolltiere den raschesten, die Tiere der Gruppe Cd-B den langsamsten Fehlerabfall zeigen, während die Tiere der Gruppe Cd-A zwischen diesen beiden Gruppen liegen. Eine entsprechende Gruppendifferenzierung ergibt sich aus der Betrachtung der Mehrfachfehler (Abb. 6).

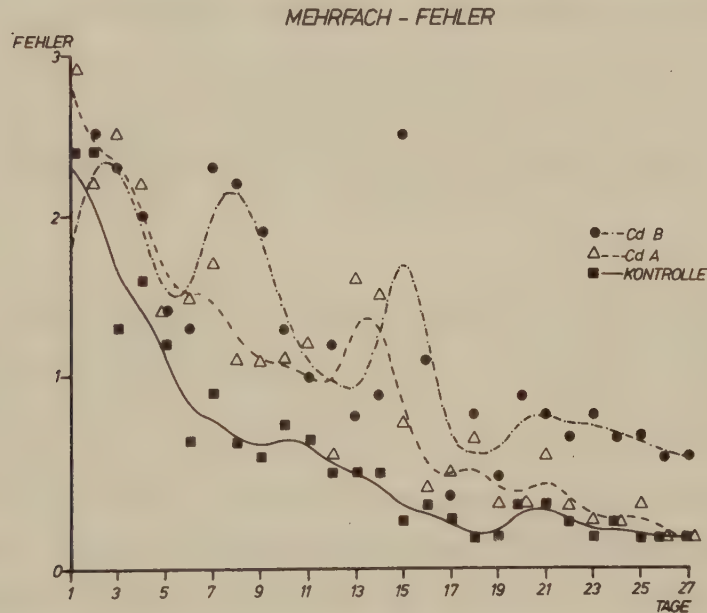


Abb. 6: Lernkurven der drei Versuchsgruppen anhand der Mehrfachfehler

Die Ergebnisse der statistischen Prüfung mittels mehrfacher Varianzanalyse sind in Tabelle 4 (Gesamtfehler und Mehrfachfehler) zusammengefaßt.

Varianz- Quelle	Gesamtfehler			Mehrfachfehler	
	df	F- Bruch	p	F- Bruch	p
Trainings- Tage	26;702	26,2	$< 0,001$	14,4	$< 0,001$
Versuchs- Gruppen	2;27	12,4	$< 0,001$	15,2	$< 0,001$
Gruppen x Tage	52;702	2,0	$< 0,001$	1,5	$< 0,05$

df $\hat{=}$ Freiheitsgrade; p $\hat{=}$ Signifikanzniveau

Tab. 4: Ergebnisse der statistischen Prüfung mittels mehrfacher Varianzanalyse für die Lernmaße "Gesamtfehler" und "Mehrfachfehler"

Es wird deutlich, daß, neben einem signifikanten Einfluß der Trainingsdauer ($p < 0,001$), in beiden Fällen signifikante Unterschiede zwischen den Versuchsgruppen ($p < 0,001$) nachweisbar sind. Im Falle der ebenfalls formal signifikanten Wechselwirkung "Trainingsdauer x Versuchsgruppe" liegt durch die unangemessen überhöhten Freiheitsgrade sicher eine Überschätzung der Irrtumswahrscheinlichkeit vor. Wir können demnach feststellen, daß die Cadmium-Behandlung der Gruppen Cd-A und Cd-B im Vergleich mit den Kontrollen eine signifikante Beeinträchtigung der Lernleistungen im visuellen Unterscheidungslernen zur Folge gehabt hat.

Um zusätzlich die Frage zu prüfen, ob und in welchem Maße sich die beiden Cadmium-Gruppen voneinander und von den Kontrollen unterscheiden, wurden Gruppenvergleiche hinsichtlich der durchschnittlichen Zahl der Mehrfachfehler durchgeführt. Das Ergebnis dieses Vergleichs zeigt Tabelle 5.

	Gesamtfehler	Mehrfachfehler	p
Kontrollen	3,89 ± 0,20	0,55 ± 0,07	<0,01 n.s. <0,001
Cd-A	4,92 ± 0,21	0,96 ± 0,07	
Cd-B	5,37 ± 0,23	1,22 ± 0,12	
	p≙ Signifikanzniveau; n.s.≙ > 0,05		

Tab. 5: Durchschnittliche Gesamtfehler- und Mehrfachfehler-Zahl ($\bar{x} \pm S.E.M.$), gemittelt über 27 Trainingstage

Auch diese Tabelle bestätigt abgestufte Lernleistungsstörungen zwischen den Gruppen in der bereits aus den Abb. 5 und 6 erkennbaren Richtung. Beide Behandlungsgruppen sind im Vergleich mit der Kontrollgruppe signifikant beeinträchtigt ($p < 0,01$), unterscheiden sich aber nicht signifikant voneinander.

b) Räumliches Unterscheidungslernen

Die Fähigkeit zum Erlernen einer einfachen Rechts-Links-unterscheidung wurde im Anschluß an das visuelle Unterscheidungslernen mit Hilfe eines Wasser-Labyrinth-Tests geprüft. Als Parameter der Lernleistung dient die Schwimmzeit; d.h. die Zeit vom Einsetzen der Tiere in das Wasser bis zum Verlassen über die Rampe.

Werte und Vertrauensbereiche für diesen Parameter sind in Tabelle 6 dargestellt; die dazugehörigen Einzelwerte zeigt die Tabelle III im Anhang.

	Kontrolle n = 10	Cd-A n = 10	Cd-B n = 8	p
Erstlernen	1	50,2 ± 19,4	29,9 ± 10	n.s.
	2	23,1 ± 9,8	23,8 ± 6	
	3	14,1 ± 6,4	12,2 ± 1,6	
	4	5,7 ± 1,4	9,8 ± 2,7	
	5	4,5 ± 0,9	5,1 ± 0,4	
	6	4,5 ± 0,9	5,1 ± 0,6	
Wiederlernen	7,4 ± 0,2	7,7 ± 0,7	12,8 ± 1,0	<0,05
Umlernen	1	47,7 ± 12,0	85,8 ± 21,3	n.s.
	2	30,1 ± 7,1	43,0 ± 8,5	
	3	16,6 ± 2,7	21,6 ± 3,3	
	4	8,8 ± 1,4	13,6 ± 3,4	
	5	5,5 ± 0,8	10,3 ± 2,5	
	6	5,0 ± 0,6	9,5 ± 2,6	

Tab. 6: Schwimmzeiten (in Sekunden) der drei Versuchsgruppen
im Wasserlabyrinth ($\bar{x} \pm \text{S.E.M.}$) für Erstlernen,
Wiederlernen und Umlernen

Aus den in Tabelle 6 aufgeführten Signifikanzangaben wird deutlich, daß signifikante Gruppenunterschiede ($p < 0,05$) hinsichtlich der Schwimmzeit nur für das Wiederlernen, nicht jedoch für das Erstlernen oder das Umlernen nachweisbar waren. Ein angeschlossener Scheffé-Test zeigte, daß lediglich die höchstbelastete Cadmium-Gruppe (Cd-B) signifikant ($p < 0,05$) verlängerte Schwimmzeiten im Vergleich zur Kontrolle aufwies.

6) open-field-Daten

Der zeitliche Verlauf der open-field-Variablen Laufaktivität (Ambulation), Aufrichten, Putzen und Defäkation für die drei Versuchsgruppen ist in Abb. 7 dargestellt.

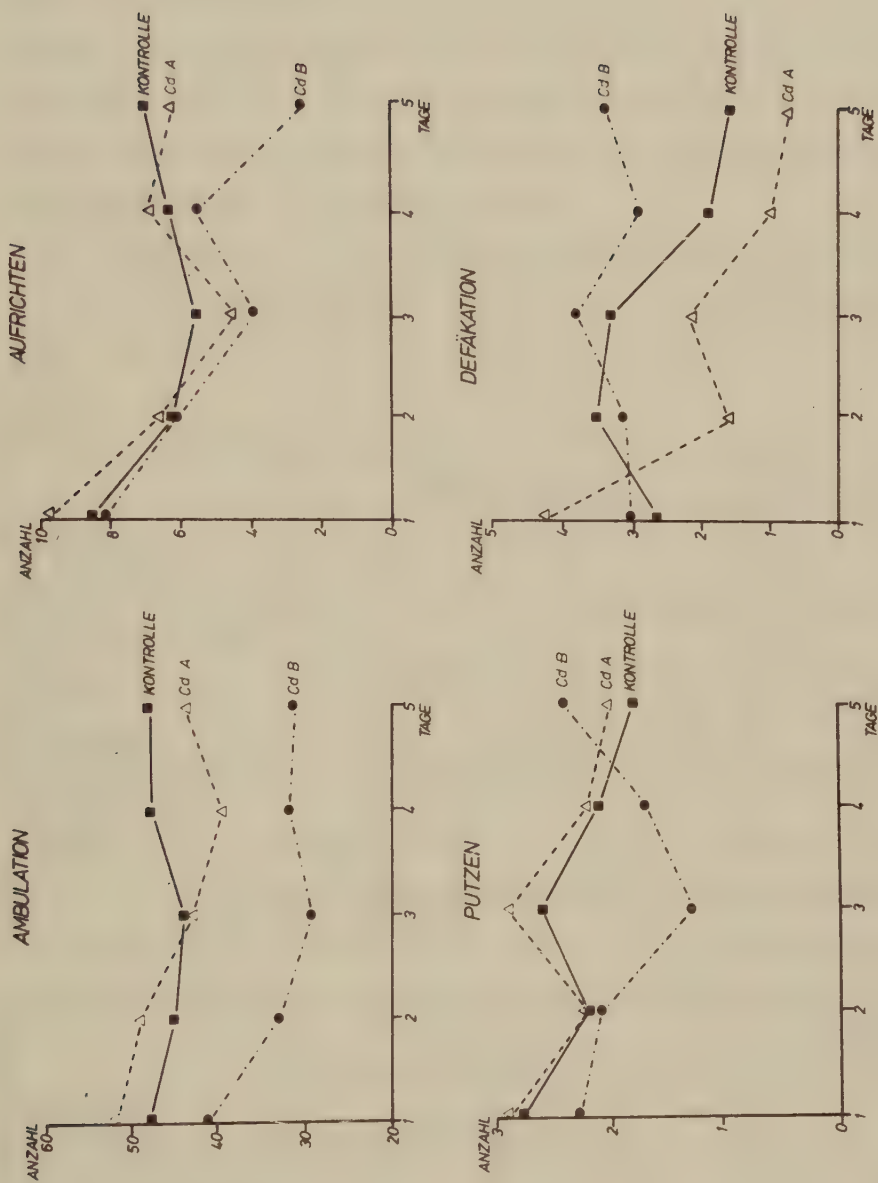


Abb. 7: Zeitlicher Verlauf der vier open-field-Variablen

Die dazugehörigen Einzelwerte finden sich in den Rohwerte-Tabellen IV bis VII im Anhang. Deutliche Niveau-Unterschiede im Sinne einer Aktivitätsminderung sind nur für die Laufaktivität der Gruppe Cd-B verglichen mit den Kontrollen und den Tieren der Gruppe Cd-A zu erkennen. Gruppentypische Verlaufsunterschiede deuten sich für die variable Defäkation an, derart, daß die Tiere der Gruppe Cd-B eine gleichbleibende Defäkationshöhe einhalten, während die Tiere der Kontrollgruppe und der Gruppe Cd-A eine deutlich abfallende Tendenz im Laufe der fünf Beobachtungstage erkennen lassen.

Die Ergebnisse der statistischen Prüfung mittels mehrfacher Varianzanalyse bestätigt im wesentlichen den aus Abb. 7 gewonnenen Eindruck (Tabelle 7).

Varianz- quelle	Ambulation			Aufrichten	
	df	F	p	F	p
Beobachtungs- Tage	4/108	4,1	<0,01	12,1	<0,01
Gruppen	2/27	4,2	<0,05	1,6	n.s.
Gruppen x Tage	8/108	1,2	n.s.	1,5	n.s.
df ≙ Freiheitsgrade; p ≙ Irrtumswahrscheinlichkeit n.s. ≙ p > 0,05					

Varianz- quelle	Putzen		Defäkation	
	F	p	F	p
Beobachtungs- Tage	0,8	n.s.	3,5	<0,01
Gruppen	0,4	n.s.	2,1	n.s.
Gruppen x Tage	0,7	n.s.	2,2	<0,05
df ≙ Freiheitsgrade; p ≙ Irrtumswahrscheinlichkeit n.s. ≙ p > 0,05				

Tab. 7: Zusammenfassung der Ergebnisse der Varianzanalysen für die 4 open-field-Variablen

Danach ist die Aktivitätsminderung der Gruppe Cd-B statistisch gesichert ($p < 0,05$); ebenso die Verlaufsunterschiede zwischen den Gruppen für die Variable "Defäkation". Abgesehen von dem Zeitfaktor, der erwartungsgemäß in 3 von 4 Fällen einen statistisch gesicherten Einfluß hat, ergeben sich aus den open-field-Daten keine weiteren gesicherten Effekte.

F DISKUSSION

Aufgrund ihrer Untersuchungen zur biochemischen Toxizität von Cadmium stellen SINGHAL and MERALI (1979) abschließend die Frage, ob Cadmium, wie Blei, eine minimale zerebrale Dysfunktion induzieren könne, und, wenn ja, ob diese Schädigung des ZNS reversibel sei.

In Anlehnung an diese Problemstellung wurden für die vorliegende Arbeit folgende Arbeitshypothesen formuliert (s.S. 7):

- 1.) Cadmium induziert, ähnlich wie Blei, eine minimale zerebrale Dysfunktion;
- 2.) diese zentralnervöse Schadwirkung ist auch bei nur maternal exponierten, erwachsenen Tieren der F₁ - Generation noch nachweisbar.

Die sogenannte minimale zerebrale Dysfunktion, auch minimal brain dysfunction (MBD) Hyperaktivität oder Hyperkinese genannt, ist ein aus der Kinderheilkunde bekanntes klinisches Bild, das durch Verhaltensauffälligkeiten wie Impulsivität, Konzentrationsstörung, gesteigerte motorische Unruhe und Lernstörungen gekennzeichnet ist. Grundlage ist in der Regel eine unspezifische Hirnschädigung prae- oder perinataler Genese, hervorgerufen z.B. durch maternale Virusinfektionen, Schwangerschaftstoxikosen, Stoffwechselstörungen oder Placenta-Insuffizienz. Obwohl die Übertragung eines derart komplexen klinischen Bildes auf die Verhältnisse des Tieres sicher eine grobe Vereinfachung darstellt, haben verschiedene Autoren (SILBERGELD and GOLDBERG 1974; SOBOTTKA and COOK 1974) versucht, Bleiwirkungen auf das sich entwickelnde Zentralnervensystem (ZNS) im Rahmen eines entsprechenden Tiermodells zu beschreiben. Als Leitsymptome der Bleiwirkung sind in derartigen Untersuchungen Lernleistungsstörungen und Aktivitätssteigerung mehrfach beschrieben worden (WINNEKE 1977).

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung zeigen, daß Cadmium tatsächlich in einem Teilaspekt der minimalen cerebralen Dysfunktion, nämlich der Lernleistungsstörung, eine dem Blei vergleichbare Wirkung hat (Abb. 5, 6). Im visuellen Unterscheidungslernen wurden bei beiden Cadmium-Gruppen gegenüber der Kontrollen signifikante Lernleistungsstörungen beobachtet, die beim Vergleich der beiden Cadmium-behandelten Gruppen untereinander deutlich abgestuft sind. Während 80 % der Tiere der Gruppe Cd-A innerhalb der Versuchsdauer das Lernkriterium erreichten, waren es aus der Gruppe Cd-B nur 37 %. Auch die Anzahl der Fehler als Maß der Lernleistung verdeutlicht diese Wirkungsabstufung (Abb. 6).

Im wesentlich einfacheren räumlichen Unterscheidungslernen (Wasserlabyrinth) waren die Lernleistungen der drei Versuchsgruppen praktisch deckungsgleich (Tab. 6). Dieses Ergebnis entspricht ähnlichen Befunden an bleiexponierten Ratten, die bei leichten Lernproblemen ebenfalls keine bleibende Verschlechterung der Lernleistung ergeben hatten (CARSON et al. 1974; WINNEKE et al. 1977). Allerdings ist darauf hinzuweisen, daß die Tiere der Gruppe Cd-B bei der Testwiederholung nach einer Woche signifikante Leistungsbeeinträchtigungen zeigten, die auf eine Verschlechterung der Langzeitspeicherung schließen lassen. Offensichtlich liegt bei den nur maternal belasteten Tieren diese Störung nicht vor.

Abweichend von der unter Bleieinwirkung vielfach beschriebenen Aktivitätssteigerung war unter Cadmium-Belastung die motorische Aktivität vermindert. Für die Variable "lokomotorische Aktivität" (Ambulation) bei den Tieren der Gruppe Cd-B war die Verminderung statistisch gesichert, für die Variablen "Putzen" und "Aufrichten" nur tendenziell erkennbar (Abb. 7). Für diese Variablen sowie für die Variable "Defäkation" fällt weiterhin auf, daß das open field-Verhalten der Cd-A-Tiere dem der Kontrollen ähnlicher war als dem der Cd-B-Tiere.

Unter Bleieinwirkung beobachtete Leistungsstörungen sind gelegentlich mit Aktivitätszunahme und damit verbundener Störung der Aufmerksamkeitszuwendung in Verbindung gebracht worden (WINNEKE et al. 1977). Die hier vorgelegten Befunde lassen eine solche Deutung jedoch nicht zu. Eine eindeutige Aussage über die Wirkungsweise von Cadmium und damit verbundener Veränderung des Lernverhaltens läßt sich bei den Ergebnissen der vorliegenden Literatur nicht machen. Es muß außerdem in Betracht gezogen werden, daß für die Gruppen Cd-A und Cd-B verschiedenartige Mechanismen verantwortlich sein können. Bei den neugeborenen Tieren konnte Cadmium außer in Leber und Niere auch im Gehirn bei beiden Gruppen festgestellt werden. Damit ist zum einen bestätigt, daß eine Durchgängigkeit der Placenta für Cadmium vorhanden ist. In diesem Punkt ist die Literatur widersprüchlich: während z.B. BERLIN and ULLBERG (1963) eine Placenta-Durchlässigkeit verneinen, konnten u.a. sowohl WOLKOWSKI (1974), SONAWANE et al. (1975) und LUCIS et al (1972) erhöhte Cadmium-Konzentrationen im fetalen Gewebe nach Cadmium-Exposition der Muttertiere nachweisen. Die letztgenannte Arbeit ist für die hier diskutierte Fragestellung von besonderer Bedeutung, weil ein unterschiedliches Verteilungsmuster von Cadmium im fetalen und mütterlichen Organismus nachgewiesen wurde: und zwar war u.a. die Cadmium-Konzentration im fetalen Gehirn relativ erhöht.

Zum anderen zeigen die Befunde, daß eine vollwirksame Blut-Hirn-Schranke für Cadmium nicht existiert. Dies entspricht den Befunden anderer Autoren (HEDLUND et al. 1979, BERLIN et al. 1963, KOTSONIS et al. 1977). Zu Beginn und nach Beendigung der Verhaltenstests wurden erhöhte Cadmium-Konzentrationen nur noch im Gehirn der Tiere aus der Gruppe Cd-B gemessen, während dies bei den Cd-A-Tieren nur neonatal der Fall war. Damit ist eine Voraussetzung für eine direkte Schädigung, nämlich das Vorhandensein der Noxe in bestimmter ("kritischer") Konzentration in dem relevanten Organsystem erfüllt.

Als mögliche direkte Schädigungsmechanismen werden in der Literatur Störungen im Transmitterstoffwechsel (HRDINA et al. 1976; SINGHAL and MERALI 1979; HEDLUND et al. 1979) oder neuropathologische Veränderungen (GABBIANI et al. 1967; ROHRER et al. 1978) diskutiert.

Untersuchungen an Transmittersystemen in verschiedenen Hirnarealen nach chronischer Cadmium-Gabe haben hinsichtlich des Serotonin-Stoffwechsels zu widersprüchlichen Ergebnissen geführt: während z.B. HRDINA et al. (1976) Serotonin im Stammhirn erniedrigt fanden, konnten SINGHAL and MERALI (1979) eine Erhöhung von Serotonin und seines Hauptmetaboliten, der Hydroxy-Indol-Essigsäure, ebenso wie einen Anstieg des Norepinephrin- und Dopamin-Spiegels in verschiedenen Hirnregionen nachweisen. Diese Widersprüche können möglicherweise durch die Verschiedenartigkeit der Applikation und Dosis erklärt werden. Auch die im Gegensatz zu den hier vorliegenden Befunden von SINGHAL and MERALI (1979) beobachtete Steigerung der lokomotorischen Aktivität kann auf die Höhe und u.U. auf den Zeitpunkt der Gabe zurückzuführen sein. Über eine Cadmium-bedingte Blockade muscarinerger Azetalcholinrezeptoren berichten neuerdings HEDLUND et al. (1979). Solche Störungen des Transmitterstoffwechsels können nur als ein erster Erklärungs-Versuch für die Verhaltensveränderungen der Gruppe Cd-B angesehen werden. Für die bei den Tieren der Gruppe Cd-A beobachteten, lang anhaltenden, neuropsychologischen Störungen könnten neuropathologische Veränderungen verantwortlich sein, wie sie vereinzelt nach allerdings sehr hohen Dosen beschrieben worden sind: GABBIANI et al. (1967) beobachteten Schädigungen der sensiblen Ganglien, die allerdings nach 15 Tagen spontan ausheilten. Nach einmaliger i.p. Gabe von 2 mg Cadmium erzeugten ROHRER et al. (1977) endotheliale Vakuolisierung von Gehirnkapillaren. Neben diesen neuropathologischen Veränderungen, die grundsätzlich als Schädigungsmechanismen möglich sind,

sollten auch Veränderungen der Zytoarchitektur cerebraler Neurone als mögliche Schädigungsgrundlage diskutiert werden. So etwa konnten Mc.CONNELL and BERRY (1978) nach chronischer Bleiapplikation bei neonatalen Ratten Veränderungen der topologischen Verschaltungsmuster cerebraler Neurone nachweisen. Es muß aber zur Zeit noch offen bleiben, ob und in welchem Ausmaße vergleichbare Effekte auch nach Cadmium-Gabe auftreten können.

Die Möglichkeit, daß es sich zumindest bei den Tieren der Gruppe Cd-A um indirekte Cadmium-Schäden handeln kann, darf nicht außer acht gelassen werden. Hier können Cadmium-bedingte Schäden des Eiweiß-, Kohlenhydrat- und Mineralstoffwechsels, insbesondere des Zink-Stoffwechsels, diskutiert werden, die einerseits bereits pränatal durch Schädigung der Muttertiere aufgetreten sein können, andererseits postnatal durch die Anwesenheit von Cadmium in Leber und Niere.

Außerdem ist als indirekte Schädigung der fetalen und neonatalen Entwicklung an eine Cadmium-induzierte Placenta-Insuffizienz zu denken. Diese Deutung ist im vorliegenden Fall allerdings wenig wahrscheinlich, da die unveränderten Wurfgewichte und das unauffällige Erscheinungsbild der Jungtiere auf keine wesentliche Beeinträchtigung der Fetalentwicklung schließen lassen.

Zur Bewertung der gewählten Dosierung sollen abschließend folgende Überlegungen beitragen: Die Gesamtdosis der 50 Tage lang exponierten Muttertiere betrug 7,5 mg Cd/kg ($50 \times 0,15$ mg), die der darüber hinaus postnatal exponierten Cd-B-Tiere ca. 10,5 mg Cd/kg ($70 \text{ d} \times 0,15$ mg). Zur Qualifizierung dieser Gesamtdosis hinsichtlich ihrer Höhe sei auf folgende toxikologische Basisdaten verwiesen: 2,5 mg Cd/kg, einmalig als CdCl_2 zwischen dem 7. und 14. Gestationstag s.c. oder i.p. trächtigen Mäusen oder Ratten verabreicht, wirken deutlich teratogen (ISHIZU et al. 1973; KRAUSE-FABRICIUS und HILSCHER 1977). Die LD_{50} für adulte Wistar-Ratten bei einmaliger s.c.-Injek-

tion von CdCl_2 wird mit 18,3 mg/kg angegeben (TSUDA et al. 1975 zit. nach TSUCHIJA, 1978). Toleranzbildung durch Cadmium-Vorbehandlung ist mehrfach beschrieben worden (YOSHIKAWA 1978); als Grundlage dieses protektiven Effektes einer Cadmium-Vorbehandlung gegebenenfalls nachfolgender Cadmium-Angiftung gilt die Biosynthese von Metallothionein in der Leber, durch die Cadmium abgebaut und seine weitere Dissemination im Körper verhindert wird (YOSHIKAWA 1978). Die wiederholte Applikation (n) kleiner Cadmium-Dosen (c) ist toxikologisch somit völlig anders und günstiger zu beurteilen als die nur einmalige Gabe derselben Gesamtdosis ($c \times n$).

Eine Qualifizierung des gewählten Dosierungsschemas im Hinblick auf chronische Toxizität soll am Beispiel der Niere als des wichtigsten Zielorgans chronischer Cadmium-Wirkung erfolgen: Leichte Proteinurie als Frühzeichen einer Nierenschädigung wurde bei der Ratte von einer Gruppe (SUZUKI and YOSHIKAWA 1974) ab 100 $\mu\text{g/g}$ Nieren-Frischgewicht gesehen (s.c.-Injektion), während in einem anderen Fall (MURAKAMI et al. 1974) erst ab 156 $\mu\text{g/g}$ Nieren-Frischgewicht ein deutlicher Eiweißanstieg im Urin nachgewiesen werden konnte (p.o. Gabe). Auch beim Kaninchen (s.c.) war bei einer Organkonzentration von 117 $\mu\text{g/g}$ Nieren-Frischgewicht noch keine Proteinurie, wohl aber erste Zeichen einer Glucosurie nachweisbar, während bei einer Nierenkonzentration von 39 $\mu\text{g/g}$ Frischgewicht weder Proteinurie noch Glucosurie auftraten. NOMIYAMA (1974) konnte am Kaninchen selbst bei 200 $\mu\text{g/g}$ Nierenfrischgewicht weder Proteinurie noch Glucosurie feststellen.

Als Cadmium-Konzentration in der Niere wurden in der vorliegenden Untersuchung nach 50-tägiger s.c.-Gabe von 0,15 mg Cd/kg bei den Muttertieren 34,0 $\mu\text{g/g}$ Nierenfrischgewicht, nach ca. 70-tägiger Dosierung der männlichen Cd-B-Tiere 44,4 $\mu\text{g/g}$ gemessen (siehe Tab. 1). Im Lichte

der aufgeführten Literaturdaten erscheint es demnach gerechtfertigt, das dieser Untersuchung zugrundeliegende Dosierungsschema als im subtoxischen Bereich liegend zu qualifizieren, und die beobachteten verhaltenstoxischen Effekte als "low-level-Wirkungen" anzusprechen.

G ZUSAMMENFASSUNG

Mit der vorliegenden Untersuchung sollte an einem verhaltenstoxikologischen Tiermodell geprüft werden, ob Cadmium, wie Blei, eine minimale zerebrale Dysfunktion induzieren kann und ob diese Wirkung die prä- und neonatale Exposition überdauert. Zu diesem Zweck erhielten trächtige Wistar-Ratten tägliche s.c.-Injektionen von 0,15 mg Cd/kg als CdCl_2 in 0,5 ml 0,9 %-iger Kochsalzlösung für die Dauer von insgesamt 50 Tagen bis zum Absetzen der Jungtiere im Alter von 4 Wochen. Die männlichen Nachkommen dieser Cadmium-behandelten Muttertiere wurden anschließend folgenden Gruppen zugeordnet: Die Tiere der Gruppe Cd-A erhielten bis zum Testbeginn im Alter von ca. 100 Tagen keine weiteren Cadmium-Gaben, während die der Gruppe Cd-B weiterhin tägliche s.c.-Injektionen der angegebenen Dosierung erhielten. NaCl-behandelte (0,5 ml 0,9 %-ige NaCl-Lösung) altersentsprechende Tiere dienten als Kontrollen. Die verhaltenstoxikologischen Prüfungen wurden mit Hilfe des LASHLEY-Sprungstandes (visuelles Diskriminationslernen), eines Schwimmlabyrinths (räumliches Diskriminationslernen) und des open-field-Tests (Aktivität und Emotionalität) unter "Blind-Bedingungen" durchgeführt.

Die mittels flammenloser Atomabsorptions-Spektrometrie in Gehirn, Leber und Niere zu verschiedenen Versuchszeitpunkten gemessenen Cadmium-Konzentrationen zeigten, daß unter den Bedingungen dieses Versuchs eine voll wirksame Placenta- bzw. Blut-Hirn-Schranke nicht bestand. Die Cadmium-Organkonzentrationen neonataler Tiere waren im Vergleich mit Kontrolltieren um das 2,5- (Gehirn) bis 5-fache (Leber, Niere) erhöht. In beiden Cadmium-Gruppen waren -verglichen mit den Kontrollen- signifikante Beeinträchtigungen im visuellen Diskriminationslernen (LASHLEY-

Sprungstand) nachweisbar, die allerdings bei den Cd-B-Tieren tendenziell ausgeprägter waren als bei den Tieren der Gruppe Cd-A. Im räumlichen Unterscheidungslernen (Schwimmlabyrinth) und hinsichtlich der motorischen Aktivität (open-field-Test) waren signifikante Veränderungen nur bei den Tieren der Gruppe Cd-B nachweisbar. Im Schwimmlabyrinth waren die Cd-B-Tiere bei der Test-Wiederholung nach einer Woche beeinträchtigt, was als Störung des Langzeitgedächtnisses gedeutet werden kann, während im open-field-Test für diese Gruppe eine signifikante Hypoaktivität beobachtet wurde.

In Übereinstimmung mit der Hypothese einer Cadmium-induzierten minimalen zerebralen Dysfunktion konnten in beiden Behandlungsgruppen Beeinträchtigungen im visuellen Unterscheidungslernen nachgewiesen werden, die jedoch im open-field-Test nicht mit Hyperaktivität einhergingen. Da auch die Tiere der Cd-A-Gruppe noch Beeinträchtigungen zeigten, können die prä- und neonatal gesetzten Schäden als die Cadmium-Exposition überdauernd angesehen werden.

In der Literatur werden als neurotoxische Cadmium-Wirkungen in erster Linie neurochemische Veränderungen des Transmitterstoffwechsels sowie neuropathologische Schäden beschrieben. Aufgrund des vorliegenden Materials ist nicht zu entscheiden, ob und in welchem Maße diese direkten Cadmium-Schäden als Ursache für die in dieser Untersuchung beobachteten, verhaltenstoxikologischen Cadmium-Wirkungen angesehen werden können. Als indirekte Schadwirkungen sind Störungen des Mineralhaushalts, des mütterlichen Organismus oder Placenta-Insuffizienz zu diskutieren, wobei jedoch eine Schädigung der Placenta aufgrund der unveränderten Wurfgewichte der Cadmium-behandelten Muttertiere wenig wahrscheinlich ist.

LITERATURVERZEICHNIS

- Auermann, E., J. Jacobi, and J. Cumbrowski: Der Kadmiumgehalt der Atmosphäre und die Kadmiumkontamination pflanzlicher Nahrungsmittel in: F. Bolck (Hsg.): Kadmium-Symposium.- Jena: Abt. wiss. Publikationen der F. Schiller-Universität Jena 1979, 195-199.
- Baker, E.L., W.A. Person, H.H. Holtz, C. Coleman, and P.J. Landrigan: Subacute cadmium intoxication in jewelry workers: An evaluation of diagnostic procedures. Arch. Environ. Health, 34 (1979), 173-177
- Berlin, M. und S. Ullberg: The fate of 109 cadmium in the mouse. An autoradiographic study after a single intravenous injection of 109 CdCl₂, Arch. Environ. Health, 7 (1963) 686 - 693
- Broadhurst, P.L.: Application of biometrical genetics to the inheritance of behavior. In: Experiments in Personality (H.J. Eysenck, Ed.). London: Routledge & Kegan Paul (1960)
- Carson, T., G.A. van Gelder, G.C. Karas, and W.B. Buck: Slowed learning in lambs prenatally exposed to lead. Arch. Environ. Health, 29 (1974), 154-156
- Cearley, J.E. and R.L. Coleman: Cadmium-toxicity and bioconcentration in large mouth bass and bluegill. Bull. Environ. Cont. Toxicol., 11 (1974), 146-151
- Christensen, F.C. und E.C. Ohlsen: Cadmium poisoning Arch. industr. Hlth., 16 (1957) 8- 11
- Decker, C.F., R.U. Byerrum und C.A. Hoppert: A study of the distribution and retention of Cadmium-115 in the albino rat. Arch. Biochem., 66 (1957) 140-145
- Decker, L.E., R.U. Byerrum, C.F. Decker, C.A. Hoppert und R.F. Langham: Chronic toxicity studies. I. Cadmium administered in drinking water to rats. A.M.A. Arch. Ind. Health, 18 (1958) 228-231
- Friberg, L., M. Piscator, G.F. Nordberg und T. Kjellström: Cadmium in the enironment. With technical and editorial assistance from Pamela Boston Cleveland, Ohio: CRC Press (1974) 248 Seiten
- Gabbiani, G., D. Baic, and C. Déziel: Toxicity of Cadmium for the central nervous system. Exp. Neurol., 18 (1967) 154-160

- Gabbiani, G., D. Baic, and C. Déziel: Studies on tolerance and ionic antagonism for cadmium and mercury. *Canad. J. Physiol., Pharmacol.*, 45 (1967), 443-450
- Gabbiani, G.: Action of cadmium chloride on sensory ganglia *Experientia*, 22 (1966) 261-262
- Golter, M. and I.A. Michaelson: Growth, behavior, and brain catecholamines in lead-exposed neonatal rats: A reappraisal. *Science*, 187 (1975), 359-361
- Hedlund, B., M. Gamarra, and T. Bartfai: Inhibition of striatal muscarinic receptors in vivo by cadmium. *Brain Research*, 168 (1979), 216-218
- Hrdina, P.D., D.A.V. Peters, and R.L. Singhal: Effects of chronic exposure to Cadmium, Lead and Mercury on brain biogenic amines in the rat. *Res. Comm. Chem. Pathol. Pharmacol.*, 15 (1976), 483-493
- Ishizu, S., M. Minami, A. Suzuki, M. Yamada, M. Sato, and K. Yamamura: An experimental study of teratogenic effects of cadmium. *Ind. Health*, 11 (1973), 127-133
- Kello, M.V., D. Dekanic, and K. Kostial: Influence of sex and dietary calcium on intestinal lead-absorption in rats. *Arch. Environ. Health*, 34 (1979), 30-33
- Kotsonis, F.N. und C.D. Klaasse: Toxicity and distribution of cadmium administered to rats at sublethal doses. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 41 (1977), 667-680
- Krause-Fabricius, G. und W. Hilscher: Spezielle Wirkungen von Cadmium. In: *Lufthygiene und Silikoseforschung 1975* (Ges.z.Förd. der Lufthygiene u. Silikoseforschung e.V., Ed.), pp 123-143. Essen: Girardet (1977) 123-151
- Krause-Fabricius, G. und S. Miller: Unveröffentlichte Ergebnisse (1979)
- Lucis, O.J.: R. Lucis und Z.A. Shaikh: Cadmium and zinc in pregnancy and lactation. *Arch. Environ. Health*, 25 (1972) 14-22
- McConnell, P. & M. Berry: The effects of postnatal lead exposure on purkinje cell dendritic development in the rat. *Neuropathol. appl. Neurobiol.*, 5 (1979), 115-132
- Moore, W. Jr., J.F. Stara und W.C. Crocker: Gastrointestinal absorption of different compounds of 115 m Cadmium *Environ. Res.*, 6 (1973) 159-171
- Murakami, M., Y. Shidoshi, Y. Muto, and S. Suzuki: *Proc. 47th Ann. Meeting Japan. Assoc. Ind. Health*, 1974, Zit. nach: K. Tsuchiya (Ed.): usw. s.o.

- Nomiyama, K.: Kankyo Hoken Report, 31 (1974), 53. Zit.
nach K. Tsuchiya (ed.) Cadmium Studies.... s.o.
- Omori, Y., A. Takanaka, K. Onida, S. Nakaura, G. Urakubo,
and A. Hasigawa: Studies on the fate of poisonous
metals in experimental animals; III. Distribution and
transference in cadmium-115m in pregnant rats and fetus.
J. Food Hyg. Soc. Japan, 16 (1975), 271-274
- Piscator, M.: Metabolism and effects of cadmium in human
beings. In: F. Bolck (Ed.): Kadmium-Symposium.-Jena:
Abt. wiss. Publikationen der F. Schiller-Universität
(1979), 82-86
- Rohrer, S.R., S.M. Shaw, and C.H. Lamar: Cadmium induced
endothelial cell alterations in the fetal brain from
prenatal exposure.
Acta Neuropathol. (Berl.), 44 (1978), 147-149
- Silbergeld, E., and A.M. Goldberg: Lead-induced behavio-
ral dysfunction. An animal model of hyperactivity.
Exp. Neurol., 42 (1974), 146-157
- Singhal, R., and Z. Merali: Biochemical toxicity of
Cadmium. In: J.H. Mennar (ed.): Cadmium Toxicity.-
New York, Basel: Marcel Dekker, (1979), 61-112
- Sobottka, T. and M.P. Cook: Postnatal lead-acetate
exposure in rats: Possible relationship to minimal
brain dysfunction. Amer.J.ment.Defic., 79 (1974), 5-9
- Sonawane, B.R., M. Nordberg, G.F. Nordberg und G.W.Lucier:
Placental transfer of cadmium in rats: Influence of
dose and gestational age. Environ. Health Persp. 12
(1975), 97 - 102
- Suzuki, Y. und H. Arito: Cadmium content of the olfacto-
ry bulb of cadmium administered rats for a long term.
Ind. Health. 13 (1975), 77-79
- Suzuki, Y. and H. Yoshikawa: Japan J. Ind. Health, 12
(1974), 141. Zit. nach: Tsuchiya, K. (Ed.): Cadmium
studies in Japan usw.
- Tsuchiya, K.: Cadmium studies in Japan. A review. -
Amsterdam, New York, Oxford, Elsevier (1978)
- Tsuda, K., A. Koizumi, Y. Tachibana, Y. Dobashi, and H.
Katsunuma: Proc. 48th Ann. Meeting Japan. Assoc. Ind.
Health, 1975. Zit. nach: Tsuchiya, (Ed.) Cadmium
Studies in Japan. A Review.-Amsterdam u.a.: Elsevier
(1978)
- Wiener, B.J.: Statistical principles in experimental
design.- New York, San Francisco, Toronto, London:
McGraw-Hill, (1962)

- Winneke, G.: Neuropsychologische Wirkungen geringer Bleidosen auf Mensch und Tier. In: Lufthygiene und Silikoseforschung. Hrsg. v.d. Ges. z.Förd. d. Lufthygiene und Silikoseforschung e.v., Düsseldorf-Essen: Girardet (1977), 99-109
- Winneke, G., A. Brockhaus und R. Baltissen: Neurobehavioral and systemic effects of long term blood-lead elevation in rats. Arch. Toxicol. 37 (1977), 247-263
- Wolkowski, R.M.: Differential cadmium-induced embryotoxicity in two inbred mouse strains. Teratology, 10 (1974), 243-262
- Yoshikawa, H.: Metallothionein. In: Tsuchiya, K. (Ed.): Cadmium studies in Japan usw. Elsevier (1978), 116-128
- Umweltbundesamt, Berichte 4/77, Luftqualitätskriterien für Cadmium

Tabelle I Gesamtfehler im Lernversuch

KONTROLLE

Tier	Tage																										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27
1	5	7	8	6	3	4	5	5	5	5	7	7	7	7	2	4	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	7	7	5	8	7	3	9	6	5	5	4	5	7	6	6	5	6	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2
3	8	2	7	6	8	6	5	7	6	6	6	2	3	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
4	7	7	6	8	5	8	6	5	5	8	5	4	4	4	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
5	6	7	6	6	8	7	7	5	3	3	5	4	4	2	3	5	4	2	6	5	2	2	2	2	2	2	2
6	6	6	7	3	5	7	3	5	5	7	5	9	6	4	3	2	3	2	0	2	2	2	2	2	2	2	2
7	6	7	5	8	7	7	5	2	4	5	7	6	6	1	5	2	7	5	4	2	8	2	3	6	6	4	4
8	4	6	6	5	6	6	5	6	4	6	7	2	6	4	3	6	5	5	4	4	4	2	2	2	2	2	2
9	6	6	7	7	6	6	6	7	4	4	7	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
10	5	3	5	5	5	5	5	4	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
<u>Mittelwert</u>																											
	6,0	5,8	6,2	6,2	6,0	5,9	5,6	5,2	4,4	5,1	5,5	4,3	4,7	3,3	2,9	3,1	3,3	2,3	2,3	2,3	2,6	1,8	1,9	2,2	2,2	2,0	2,0
<u>Streuung</u>																											
	1,2	1,8	1,0	1,6	1,6	1,5	1,6	1,5	1,3	1,8	1,6	2,5	1,9	2,1	1,7	1,7	2,1	1,6	1,8	1,3	2,0	0,4	0,6	1,4	1,4	0,8	0,8

Tabelle I (Fortsetzung)

GRUPPE Cd-A

<u>Tier</u>	<u>Tage</u>	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27
1	7	6	8	9	9	7	9	9	6	9	6	8	8	8	8	8	6	7	6	5	4	1	1	1	1	1	1	1
2	6	10	7	6	10	6	6	4	7	7	5	3	6	6	3	5	7	2	4	2	2	2	2	2	2	2	2	2
3	8	6	10	4	8	7	7	6	7	6	5	5	4	4	7	8	4	7	7	6	6	5	4	5	5	3	5	5
4	7	5	7	6	6	6	5	5	3	6	9	8	8	6	6	6	5	5	5	4	6	5	4	4	1	1	1	1
5	6	4	8	7	5	5	8	8	7	6	6	3	3	5	3	4	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
6	9	9	8	8	8	5	8	7	6	7	5	6	6	3	3	4	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
7	6	5	6	11	7	7	8	7	7	7	7	4	4	3	5	6	5	5	5	5	4	7	6	3	2	2	2	2
8	7	3	9	5	9	9	8	9	10	7	7	7	6	4	3	4	3	2	0	2	2	2	2	2	2	2	2	2
9	7	8	7	4	10	6	8	8	8	7	3	3	5	5	2	7	4	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2
10	7	7	7	6	6	6	4	9	7	7	6	6	6	7	7	7	6	6	4	4	5	4	4	6	5	4	4	4
<u>Mittelwert</u>		6,6	7,0	6,3	7,7	6,6	7,3	6,9	7,2	6,8	6,9	5,9	5,3	5,1	4,7	5,9	4,4	3,9	3,6	3,4	3,5	3,2	2,9	2,6	2,5	2,1	2,3	2,3
<u>Streuung</u>		1,0	0,9	2,2	1,2	2,2	1,9	1,6	1,8	1,8	0,9	1,6	1,8	1,7	2,2	1,6	1,7	2,3	2,3	1,6	1,7	1,9	1,5	1,6	1,4	0,9	1,3	1,3

Tabelle I (Fortsetzung)

GRUPPE Cd-B

Tier	Tage																										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27
1	4	7	7	4	6	6	10	7	7	7	7	5	7	6	5	5	7	3	6	2	3	6	4	6	10	6	6
2	3	8	5	7	4	7	8	8	9	6	5	4	5	4	4	7	6	3	2	5	7	7	9	4	6	6	6
3	8	8	7	7	4	6	*																				
4	3	7	6	6	10	6	6	7	7	5	5	6	2	5	5	6	5	8	2	5	3	4	5	4	4	3	4
5	5	5	5	6	4	6	7	6	6	7	8	5	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
6	5	9	7	7	7	8	8	7	7	3	6	6	7	5	5	9	6	5	6	1	1	1	1	1	1	1	1
7	4	6	9	7	8	6	7	8	6	8	5	7	5	6	5	6	5	8	7	3	2	2	2	2	2	2	2
8	4	4	5	5	7	5	4	5	6	7	8	9	5	5	5	2	8	6	5	8	6	5	5	6	8	2	5
9	5	7	7	6	5	8	*																				
10	5	6	6	8	6	5	8	9	6	6	10	6	6	4	5	7	8	3	4	6	10	9	6	7	6	6	6

Mittelwert

4,6 6,7 6,4 6,3 6,1 6,3 7,3 7,1 6,8 6,1 6,8 6,0 4,9 4,6 4,5 5,5 5,9 4,8 4,3 4,0 4,5 4,6 4,3 4,0 4,9 3,5 4,0

Streuung

1,4 1,5 1,3 1,2 2,0 1,1 1,8 1,2 1,0 1,6 1,8 1,5 2,0 1,3 1,0 2,4 2,0 2,4 2,0 2,4 3,3 2,8 2,6 2,2 3,1 2,1 2,0

* Ab dem 7. Lerntag bestand die Gruppe Cd-B nur noch aus 8 Tieren, weil die Tiere 3 und 9 wegen Erkrankung ausschieden.

Tab. I zeigt die Originaldaten der Gesamtfehler. Tiere, die das Kriterium des erfolgreichen Lernens (höchstens jeweils 2 Fehler an 2 aufeinanderfolgenden Tagen) erreicht hatten, wurden aus dem Versuch genommen. Das schlechteste Ergebnis des Lernkriteriums wurde in der Tabelle bis zum Versuchsende weitergeführt.

Tabelle II Mehrfachfehler im Lernversuch

KONTROLLE

Tier	Tage	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27
1	2	3	2	2	0	1	1	1	0	2	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	4	1	0	2	1	1	1	1	1	0	1	0	0	0	3	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	3	2	4	3	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	1	5	1	1	1	0	0	0	0	0	1	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	2	3	1	2	1	1	1	1	3	1	0	1	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7	1	3	0	2	3	1	1	0	0	0	0	1	2	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0
8	3	4	1	2	2	1	1	1	1	1	2	0	0	1	0	0	2	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0
9	3	1	4	1	1	1	1	2	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10	2	2	0	1	3	0	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<u>Mittelwert</u>		2,2	2,4	1,3	1,6	1,2	0,6	0,9	0,6	0,5	0,7	0,6	0,4	0,4	0,4	0,1	0,2	0,1	0,0	0,0	0,2	0,2	0,1	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0
<u>Streuung</u>		1,0	1,5	1,6	0,8	1,1	0,5	1,0	1,0	0,7	0,7	0,7	0,8	0,5	1,0	0,3	0,6	0,3	0,0	0,0	0,4	0,4	0,3	0,0	0,3	0,0	0,0	0,0

Tier	Tag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27
1	3	0	2	0	4	2	2	2	2	1	1	1	0	8	3	1	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	0	4	3	0	1	4	1	0	0	0	0	0	1	1	0	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
3	2	2	3	4	1	3	3	2	2	2	1	2	0	0	3	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0
4	4	4	0	3	1	1	2	1	1	1	1	4	1	2	4	2	0	0	2	0	0	1	0	0	0	0	0	0
5	3	1	2	5	0	1	4	1	1	1	2	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	3	4	6	0	2	0	0	0	0	2	1	0	0	3	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7	4	1	3	0	3	0	4	2	0	0	0	2	1	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0
8	4	3	1	2	1	0	0	1	2	2	2	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9	4	1	3	2	0	1	1	2	2	2	1	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10	3	2	2	3	1	3	0	0	0	0	2	2	1	0	2	1	0	0	0	1	0	2	1	1	0	1	0	0
<u>Mittelwert</u>		2,9	2,2	2,5	2,2	1,4	1,5	1,7	1,1	1,1	1,1	1,2	0,5	1,6	1,5	0,7	0,3	0,4	0,6	0,2	0,2	0,5	0,2	0,1	0,1	0,2	0,0	0,0
<u>Streuung</u>		1,2	1,5	1,6	1,8	1,3	1,4	1,6	0,9	0,9	0,7	1,3	0,5	2,5	1,4	0,7	0,5	0,7	0,8	0,4	0,4	0,7	0,4	0,3	0,3	0,4	0,0	0,0

Tabelle II (Fortsetzung)

GRUPPE Cd-B

Tier	Tage																										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27
1	2	2	3	2	0	1	3	1	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2
2	0	5	3	1	1	2	1	0	1	4	0	2	1	1	0	2	0	2	1	1	2	1	2	1	1	1	2
3	1	6	2	2	2	0	*																				
4	1	0	2	2	1	1	1	3	1	1	1	2	0	0	0	2	1	2	0	1	0	3	2	1	1	0	0
5	2	0	3	2	0	3	3	2	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	3	3	3	3	3	1	5	3	2	1	2	1	0	2	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7	1	2	3	2	1	2	0	2	2	1	2	1	0	1	5	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
8	3	1	0	2	4	2	*																				
9	2	1	1	2	1	0	2	1	1	2	1	2	0	1	5	2	0	1	0	2	1	0	2	2	3	0	0
10	1	5	3	2	1	1	4	6	3	1	2	2	4	2	5	3	0	1	1	2	3	1	0	1	0	1	0
<u>Mittelwert</u>																											
1,6 2,5 2,3 2,0 1,4 1,3 2,4 2,3 1,9 1,4 1,0 1,3 0,8 0,9 2,5 1,1 0,3 0,8 0,4 0,9 0,8 0,6 0,8 0,6 0,6 0,5 0,5																											
<u>Streuung</u>																											
1,0 2,1 1,0 0,5 1,3 0,9 1,7 1,8 1,1 1,2 0,9 0,9 1,4 0,8 2,7 1,2 0,5 0,9 0,5 0,8 1,2 1,1 1,0 0,7 1,1 0,8 0,9																											

* Ab dem 7. Lerntag bestand die Gruppe Cd-B nur noch aus 8 Tieren, weil die Tiere 3 und 9 wegen Erkrankung ausgeschlossen.

Tab. II zeigt die Originaldaten der Mehrfachfehler.

Tabelle III

	Tier	T a g e				
		1	2	3	4	5
Kontrolle	1	8	9	3	6	8
	2	21	16	10	5	10
	3	10	10	9	5	7
	4	9	5	1	5	11
	5	12	5	4	7	7
	6	3	3	8	7	5
	7	9	6	7	10	9
	8	8	2	8	16	9
	9	5	4	3	1	3
	10	2	3	3	2	2
Mittelwert		8,7	6,3	5,6	6,4	7,1
Streuung		5,3	4,3	3,1	4,2	3,0
Gruppe Cd-A	1	9	2	5	10	8
	2	9	8	4	10	5
	3	7	3	-	-	5
	4	10	9	5	10	8
	5	10	9	6	8	11
	6	13	8	6	11	8
	7	12	14	8	8	9
	8	8	3	3	6	4
	9	10	5	6	4	3
	10	11	6	2	3	2
Mittelwert		9,9	6,7	4,5	7,0	6,3
Streuung		1,8	3,7	2,3	3,7	2,9
Gruppe Cd-B	1	12	4	6	10	2
	2	5	7	5	3	4
	3	9	8	4	4	3
	4	9	6	2	3	1
	5	9	8	4	6	1
	6	5	5	5	10	1
	7	6	6	4	4	5
	8	7	4	6	4	4
	9	7	8	-	6	2
	10	14	6	4	6	3
Mittelwert		8,3	6,2	4,0	5,6	2,6
Streuung		2,9	1,5	1,8	2,6	1,4

Tab. III zeigt die Originaldaten der Variablen "Aufrichten" im open-field-Versuch

Tabelle IV

	Tier	T a g e				
		1	2	3	4	5
Kontrolle	1	52	51	44	58	48
	2	70	67	83	67	55
	3	41	33	42	29	35
	4	42	40	43	37	54
	5	40	27	34	40	47
	6	47	33	52	54	62
	7	46	48	35	49	43
	8	67	82	52	86	74
	9	50	41	24	28	23
	10	24	29	30	29	39
Mittelwert		47,9	45,1	43,9	47,7	48,0
Streuung		13,3	17,7	16,4	19,0	14,4
Gruppe Cd-A	1	40	40	44	46	40
	2	46	48	46	51	63
	3	55	49	15	19	47
	4	46	41	35	36	46
	5	70	79	66	64	62
	6	43	57	54	43	60
	7	49	57	52	39	32
	8	51	36	32	38	35
	9	70	46	47	38	26
	10	50	38	39	21	26
Mittelwert		52,0	49,1	43,0	39,5	43,7
Streuung		10,4	12,8	13,9	13,2	14,3
Gruppe Cd-B	1	50	24	22	43	28
	2	37	28	26	28	35
	3	50	37	41	37	42
	4	32	25	13	19	19
	5	36	45	34	29	18
	6	28	14	16	29	10
	7	52	39	26	26	46
	8	49	34	49	41	60
	9	49	50	30	35	41
	10	33	36	37	32	16
Mittelwert		41,6	33,2	29,4	31,9	31,5
Streuung		9,2	10,7	11,2	7,3	15,9

Tab. IV zeigt die Originaldaten der Variablen "Durchlaufene Felder" im open-field-Versuch.

Tabelle V

	Tier	T a g e				
		1	2	3	4	5
Kontrolle	1	7	1	5	4	2
	2	1	2	4	2	2
	3	5	-	2	2	-
	4	1	2	1	1	-
	5	4	5	7	3	8
	6	3	4	3	1	-
	7	6	5	3	2	1
	8	-	1	-	2	1
	9	1	2	-	1	2
	10	-	-	1	3	2
Mittelwert		2,8	2,2	2,6	2,1	1,8
Streuung		2,6	1,9	2,3	1,0	2,3
Gruppe Cd-A	1	2	-	5	-	-
	2	2	3	9	1	1
	3	1	2	-	2	1
	4	2	1	-	1	-
	5	6	4	4	2	2
	6	2	1	2	3	3
	7	2	1	2	5	2
	8	1	4	1	4	3
	9	6	4	4	3	4
	10	5	2	2	1	4
Mittelwert		2,9	2,2	2,9	2,2	2,0
Streuung		2,0	1,5	2,7	1,5	1,5
Gruppe Cd-B	1	4	4	1	3	3
	2	3	6	-	4	5
	3	3	5	5	1	5
	4	5	2	3	2	1
	5	1	2	3	1	4
	6	2	1	-	2	2
	7	-	-	-	1	2
	8	2	-	-	1	-
	9	3	1	1	2	2
	10	-	-	-	-	-
Mittelwert		2,3	2,1	1,3	1,7	2,4
Streuung		1,6	2,2	1,8	1,2	1,8

Tab. V zeigt die Originaldaten der Variablen "Putzen"
im open-field-Versuch

Tabelle VI

	Tier	T a g e				
		1	2	3	4	5
Kontrolle	1	5	4	4	2	0
	2	1	3	7	5	4
	3	2	4	4	4	0
	4	3	3	0	0	0
	5	0	6	0	0	0
	6	3	0	2	0	0
	7	1	0	2	0	0
	8	5	5	5	0	0
	9	5	5	5	0	8
	10	1	5	4	8	4
Mittelwert		2,6	3,5	3,3	1,9	1,6
Streuung		1,9	2,1	2,3	2,8	2,8
Gruppe Cd-A	1	3	0	0	0	0
	2	3	0	0	0	0
	3	7	0	4	3	0
	4	5	2	4	0	0
	5	2	0	0	0	4
	6	8	6	6	3	3
	7	6	0	0	0	0
	8	2	4	7	3	0
	9	2	4	1	1	0
	10	5	0	0	0	0
Mittelwert		4,3	1,6	2,2	1,0	0,7
Streuung		2,2	2,3	2,8	1,4	1,5
Gruppe Cd-B	1	1	0	5	2	1
	2	1	5	1	0	2
	3	1	1	2	0	4
	4	5	5	7	5	4
	5	1	4	3	3	5
	6	2	2	3	5	3
	7	7	0	4	4	5
	8	4	4	4	6	0
	9	4	5	6	0	5
	10	4	5	3	4	5
Mittelwert		3,0	3,1	3,8	2,9	3,4
Streuung		2,1	2,1	1,8	2,3	1,8

Tab. VI zeigt die Originaldaten der Variablen "Defäkation" im open-field-Versuch.

Tabelle VII

	Tier	T a g e					
		1	2	3	4	5	6
Kontrolle	1	5,4	11,0	11,4	6,5	4,6	4,0
	2	22,7	13,4	7,8	7,5	3,6	7,0
	3	37,6	13,5	5,5	4,2	5,8	5,0
	4	41,8	7,3	5,0	2,7	2,9	3,0
	5	14,1	7,6	5,1	3,8	3,5	3,0
	6	81,8	7,0	3,9	2,8	2,5	2,4
	7	14,0	8,5	5,2	2,8	2,6	3,4
	8	30,8	7,1	3,1	2,9	2,1	2,0
	9	215,0	104,0	68,1	6,0	3,5	3,7
	10	28,5	51,7	26,1	17,6	13,8	11,0
Gruppe Cd-A	1	19,6	6,0	4,0	4,1	3,7	5,0
	2	35,5	8,4	4,9	4,5	4,1	4,3
	3	14,6	8,0	8,6	5,2	4,1	3,1
	4	10,5	10,9	23,0	7,5	10,8	5,9
	5	25,0	4,9	3,5	3,0	2,5	2,5
	6	20,3	9,0	20,0	6,6	6,7	7,5
	7	38,2	12,3	9,6	10,6	5,8	6,0
	8	22,9	10,5	8,9	7,9	4,2	3,5
	9	17,5	30,7	8,2	5,6	5,0	5,0
	10	53,5	32,0	8,8	7,0	8,5	8,0
Gruppe Cd-B	1	15,3	16,0	13,0	22,4	5,2	4,8
	2	36,9	16,4	13,9	4,0	3,8	3,4
	4	16,5	30,5	10,6	6,6	5,4	8,5
	5	17,5	9,4	15,9	5,7	4,0	3,7
	6	96,4	63,2	19,9	22,2	6,2	5,2
	7	15,8	13,5	6,6	6,5	6,0	5,2
	8	22,3	16,0	10,5	6,7	6,2	6,4
	10	18,6	25,0	7,0	4,3	4,3	3,4
	*						
	*						

* Die Tiere 3 und 9 der Gruppe Cd-B konnten wegen Erkrankung an diesem Versuch nicht mehr teilnehmen.

Tab. VII zeigt die Originaldaten (Schwimmzeiten in Sekunden) im Schwimmlabyrinth-Test für die Größe "Erst-Lernen".

Tabelle VIII

	Tier	T a g e 1
Kontrolle	1	6,3
	2	7,4
	3	7,1
	4	5,5
	5	6,9
	6	8,6
	7	11,3
	8	7,1
	9	6,2
	10	7,6
Gruppe Cd-A	1	11,2
	2	8,1
	3	7,9
	4	3,7
	5	4,8
	6	20,4
	7	7,1
	8	3,1
	9	9,0
	10	13,9
Gruppe Cd-B	1	28,2
	2	7,0
	4	12,0
	5	5,8
	6	41,0
	7	27,6
	8	10,4
	10	7,6

Tab. VIII zeigt die Originaldaten (Schwimmzeiten in Sekunden) im Schwimmlabyrinth-Test für die Größe "Wiederlernen".

Tabelle IX

	Tier	T a g e					
		1	2	3	4	5	6
Kontrolle	1	21,0	16,0	12,7	4,0	3,7	3,5
	2	111,4	33,9	26,0	14,6	7,2	5,0
	3	19,5	15,8	7,4	4,6	3,6	3,4
	4	14,3	11,5	11,5	9,3	5,5	6,0
	5	48,2	27,0	11,4	14,9	6,8	4,8
	6	20,4	21,3	12,9	4,1	2,9	3,2
	7	103,9	17,3	16,9	5,1	2,8	3,7
	8	24,7	81,6	14,7	11,9	7,6	3,8
	9	22,3	19,2	16,5	7,8	4,1	7,9
	10	91,7	57,8	36,2	12,0	10,7	8,2
Gruppe Cd-A	1	34,0	16,6	13,0	5,9	4,2	3,2
	2	77,7	11,7	5,9	3,4	3,5	3,2
	3	14,6	10,0	8,6	7,4	3,3	1,6
	4	30,2	16,0	18,3	9,3	12,7	4,5
	5	97,2	11,7	11,1	9,0	7,8	3,8
	6	33,5	11,7	9,0	5,7	6,1	4,1
	7	34,4	23,2	5,3	3,2	3,4	3,0
	8	10,5	10,5	10,2	2,8	2,6	2,6
	9	66,1	15,4	17,0	12,4	13,3	4,4
	10	8,2	4,4	5,2	2,8	3,3	3,0
Gruppe Cd-B	1	61,0	44,1	22,2	19,1	7,4	7,0
	2	24,6	18,4	6,4	4,4	5,3	5,2
	4	143,8	82,6	24,4	33,1	26,1	26,4
	5	39,7	39,4	23,6	4,4	4,3	3,6
	6	99,8	21,8	11,2	9,0	8,5	6,6
	7	199,8	33,5	19,6	8,6	7,7	8,4
	8	90,2	75,8	35,7	11,0	9,1	6,3
	10	27,6	28,1	29,5	19,0	14,1	12,8

Tab. IX zeigt die Originaldaten (Schwimmzeiten in Sekunden) im Schwimmlabyrinth-Test für die Größe "Umlernen".

Herrn Professor Dr. med. H.-W. Schlipköter gilt mein besonderer Dank für die Überlassung des interessanten und vielseitigen Themas.

Frau Dr. G. Krause-Fabrizius, Herrn Dr. G. Winneke, Herrn Dr. A. Brockhaus, Herrn Dr. U. Ewers danke ich sehr herzlich für die stete Unterstützung und Beratung.

Lebenslauf

Am 15. April 1950 wurde ich, Ferdinand Wurms, als Sohn des Hoteliers Robert Wurms und seiner Ehefrau Hildegard Wurms geb. Hirschhorn in Herford geboren.

1956 zogen meine Eltern nach Düsseldorf und ich besuchte dort von 1957 bis 1961 die kath. Volksschule für Jungen an der Helmholtzstr..

1961 wechselte ich zur Städt. Realschule für Jungen an der Luisenstr., wo ich 1966 meine "Mittlere Reife" ablegte. Von 1966 bis 1969 besuchte ich das Städt. Aufbaugymnasium am Bonnhof in Düsseldorf-Nord.

Am 10. Juni 1969 bestand ich das Abitur.

Von 1969 bis 1974 studierte ich Medizin an der Christian-Albrechts-Universität Kiel, wo ich 1972 die "Naturwissenschaftliche Vorprüfung" und 1974 die "Ärztliche Vorprüfung" bestand.

Zum Sommersemester 1974 setzt ich das Medizinstudium an der Universität Düsseldorf fort. Am 17. Oktober 1977 bestand ich hier die "Ärztliche Prüfung".

Die Medizinalassistentenzeit habe ich am Medizinischen Institut für Lufthygiene und Silikoseforschung der Universität Düsseldorf sowie auf der Inneren und Chirurgischen Abteilung des St. Josef Krankenhauses in Haan abgeleistet.

